

# Skin ageing inhibitor for external use - comprises sugar ester of 3,4,5-tri:hydroxybenzoic acid

**Patent Number : JP07133218**

*International patents classification : C07H-013/08 A61K-007/48 A61K-007/00 A61K-031/70*

**• Abstract :**

JP07133218 A Skin ageing inhibitor comprises a sugar ester of 3,4,5-trihydroxybenzoic acid.

USE/ADVANTAGE - The skin ageing inhibitor prevents diseases caused by active O species generated by sunlight. The sugar esters of 3,4,5-trihydroxybenzoic acid have good affinity to plasma membrane and eliminate active O species at the surface of the plasma membrane.

In an example, squalane (5.0 wt.%), vaseline (2.0 wt.%), beeswax (0.5 wt.%), sorbitan sesqui-oleate (0.8 wt.%), and polyoxyethylene (20) oleyl ether (1.2 wt.%) were uniformly mixed to form a soln. (A). Grape sugar ester of 3,4,5,-tri-hydroxybenzoic acid (1.0 wt.%) was dissolved in ethanol (5.0 wt.%) and added with propylene glycol (5.0 wt.%), methyl p-hydroxybenzoate (0.1 wt.%), and purified water (proper amt.) to form a soln. (B). The soln. (A) at 75 deg. C was added to the soln. (B) at 75 deg. C to form a pre-emulsion which was added with a 1.0 wt.% aq. carboxyvinyl polymer (20.0 wt.%) and emulsified using a homo-mixer. The emulsion was cooled and added with KOH (0.1 wt.%) and heated to 50 deg. C and added with perfume (0.2 wt.%) to prepare a lotion. (Dwg.0/0)

**• Publication data :**

Patent Family : JP07133218 A 19950523 DW1995-29 A61K-

007/48 6p \* AP: 1993JP-0303530 19931108

Priority n° : 1993JP-0303530 19931108

Covered countries : 1

Publications count : 1

**• Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (NOEV-) NOEVIR KK

**• Accession codes :**

Accession N° : 1995-220743 [29]

Related Acc. N° : 2004-102824

Sec. Acc. n° CPI : C1995-101685

**• Derwent codes :**

Manual code : CPI: A12-V01 A12-V04C

B07-A02 B10-A07 B12-M02B B14-N17

B14-R05 D08-B09A E10-A07

Derwent Classes : A96 B03 D21 E13

Compound Numbers : 9529-29501-U

**• Update codes :**

Basic update code :1995-29

**Others :**

Image Copyright

Thomson Derwent

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

19

8 ANSWER 5 OF 6 CAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS  
IN 1995:703520 CAPLUS  
IN 123:92932  
I Antiaging \*\*\*cosmetic\*\*\* skin preparations containing  
3,4,5-trihydroxybenzoic acid esters  
IN Masaki, Hitoshi  
A Noevir Kk, Japan  
O Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 6 pp. XP-002211708  
CODEN: JKXXAF  
T Patent  
A Japanese  
C ICM A61K007-48  
ICS A61K007-00; A61K031-70  
CA C07H013-08  
C 62-4 (Essential Oils and \*\*\*Cosmetics\*\*\* )  
FAN.CNT 1 \*

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
I	JP 07133218	A2	19950523	JP 1993-303530	19931108
AB	The title prepns. contain 3,4,5-trihydroxybenzoic acid (I) ***sugar*** ***esters*** as active O removers (no data). A skin cream contg. 1.0 wt.% I glucose ester significantly prevented ***UV*** -induced skin aging in volunteers.				
BT	antiaging ***cosmetic*** hydroxybenzoate ***sugar*** ***ester*** ; active oxygen remover ***cosmetic*** antiaging				
IT	***Radicals*** , biological studies Reactive oxygen species RL: BPR (Biological process); BSU (Biological study, unclassified); BIOL (Biological study); PROC (Process) (antiaging ***cosmetics*** contg. trihydroxybenzoic acid ***sugar*** ***esters*** as active O removers)				
IT	***Cosmetics*** (antiaging, antiaging ***cosmetics*** contg. trihydroxybenzoic acid ***sugar*** ***esters*** as active O removers)				
IT	Carbohydrates and Sugars, biological studies RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); BUU (Biological use, unclassified); BIOL (Biological study); USES (Uses) (esters, antiaging ***cosmetics*** contg. trihydroxybenzoic acid ***sugar*** ***esters*** as active O removers)				
IT	554-37-0	115731-15-2	165672-43-5		
	RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); BUU (Biological use, unclassified); BIOL (Biological study); USES (Uses) (antiaging ***cosmetics*** contg. trihydroxybenzoic acid ***sugar*** ***esters*** as active O removers)				
IT	7782-44-7D	Oxygen, reactive species			
	RL: BPR (Biological process); BSU (Biological study, unclassified); BIOL (Biological study); PROC (Process) (antiaging ***cosmetics*** contg. trihydroxybenzoic acid ***sugar*** ***esters*** as active O removers)				

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-133218

(43) 公開日 平成7年(1995)5月23日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48				
7/00		F		
		W		
31/70	ABE			
	ADA	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-303530

(22) 出願日 平成5年(1993)11月8日

(71) 出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72) 発明者 正木 仁

滋賀県八日市市妙法寺町774-13

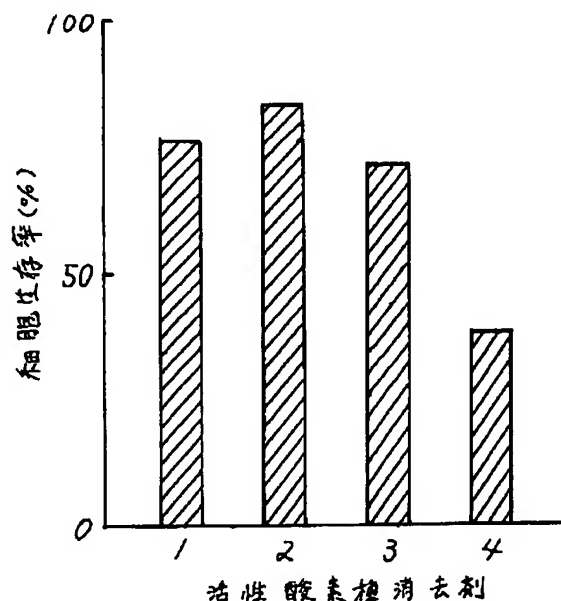
(74) 代理人 竹井 増美

(54) 【発明の名称】 皮膚老化防止外用剤

(57) 【要約】

【目的】 太陽光線により生じる活性酸素種を少量の配合で有効に消去し、前記活性酸素種に起因する皮膚の老化や疾患を防止し得る、安全で安定な皮膚外用剤を提供する。

【構成】 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸を糖エステル化して細胞親和性を高め、活性酸素種消去剤として皮膚外用剤に配合する。3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルは細胞膜に対し良好な親和性を有し、細胞膜表面において活性酸素種を効率良く消去し、非常に低濃度の配合で活性酸素種による細胞傷害を防止し、これに起因する皮膚の老化及び疾患を有効に防止し得る。さらに安定性及び安全性にも優れる皮膚外用剤を提供できる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルを配合して成る、皮膚老化防止用外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な活性酸素種消去剤である3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルを配合して成る、安全性及び安定性に優れる皮膚の老化防止用外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、太陽光の皮膚に対する影響が研究され、太陽光により皮膚内に生じる一重項酸素、ヒドロキシラジカル、スーパーオキシドといった活性酸素種が、表皮ケラチノサイトや真皮の線維芽細胞を攻撃し、これら細胞を死に至らしめ、その結果、皮膚の老化や種々の皮膚疾患を引き起こすことが明らかになってきた。それにつれて、このような活性酸素種を消去する物質のスクリーニングも行われ、ビタミンE群化合物やビタミンC、動植物由来のスーパーオキシドディスムターゼ様作用物質、さらにはスーパーオキシドディスムターゼ自体を皮膚外用剤に配合する試みがなされている。

【0003】しかし、従来用いられていたビタミンE、ビタミンCのような活性酸素種消去剤は、細胞に対する親和性が低く、かなり多量に配合しなければ効果が生じなかった。動植物由来のスーパーオキシドディスムターゼ様作用物質も、天然起源であり、一定した作用を有するものを得るのが難しく、安定性も低く品質管理上の問題があった。さらに、スーパーオキシドディスムターゼ自体の配合も、酵素活性の安定化や皮膚感作性等の面で問題があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、細胞親和性が高く、少量の配合で有効な活性酸素種消去作用を示し、且つ皮膚外用剤中で安定で、しかも安全性の高い活性酸素種消去剤を配合し、活性酸素種に起因する皮膚の老化防止や疾患を防止し得る皮膚外用剤を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため、細胞親和性の高い活性酸素種消去剤の検討を行ったところ、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸を糖エステルとすることにより、本発明の目的が達成されることを見出した。糖としては、エステル化のしやすさや糖エステルの水溶性、感作性の出現等を考慮すると、単糖類又は二糖類〜三糖類くらいのオリゴ糖が好ましい。本発明の目的には、エリスロース、トレオース等のテトロース類、アラビノース、キシロース、リボース等のペントース類、ガラクトース、グルコース、マンノース、プシコース、フルクトース等のヘキソース類、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルグルコサミン、マンノサミン等

のアミノ糖類、マルトース、ラクトース、ショ糖、セロビオース等の二糖類、セロトリオース等の三糖類などが好適な例として挙げることができる。

【0006】3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルは、たとえば3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸をエステル化し、これと糖とを水酸化ナトリウム等のアルカリ触媒存在下にて反応させ、エステル交換反応等により合成することができる。なお、副生成物のアルコールを系から除去すると、反応を効率よく進ませることができる。

【0007】3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルは、エタノール等のアルコールに溶解したり、基剤中に分散したりして皮膚外用剤に配合できる。皮膚外用剤は液剤、乳剤、クリーム、軟膏など種々の形態を採ることができる。また、化粧水や乳液、皮膚用クリーム等、化粧料としても提供することができる。配合量は、皮膚外用剤中の有効濃度を考慮して、0.01〜10重量%が適当である。

【0008】

【作用】3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルの活性酸素種による細胞傷害防御作用は、ヒト線維芽細胞に活性酸素種を曝露し、その際の細胞生存率を指標として評価できる。培養したヒト線維芽細胞に、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のグリコシド、ガラクトシド、ラクトシドをそれぞれ作用させた後、洗浄し、ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系にて活性酸素種（スーパーオキシド及びヒドロキシラジカル）を曝露した。曝露後の細胞生存率はMTT還元法により測定した。比較のため、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸と同様に細胞を処理した場合についても測定した。

【0009】MTT還元法は、細胞のミトコンドリア内に存在する脱水素酵素が基質に作用して生じるNADHにより、系に添加したMTT (2-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-3,5-diphenyltetrazolium bromide) のテトラゾリウム環が開環することを利用する測定法である。テトラゾリウム環の開環により、青色のフォルマザンが生成するので、これを560nmにおける吸光度により測定して、細胞生存率を求める。

【0010】その結果、図1に示すように、良好な細胞親和性を有する3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のグルコシド、ガラクトシド、ラクトシドの各糖エステルで処理した場合には、70〜80%の良好な細胞生存率を示した。これに対し、糖エステル化していない3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸自体で処理した場合は、細胞親和性が低いため、細胞生存率は40%弱と低かった。

【0011】従って、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルは、細胞膜に対し良好な親和性を示し、細胞膜表面において活性酸素種を効率良く消去することができる。その結果、非常に低濃度で活性酸素種による細胞傷害を防止し、活性酸素種の細胞傷害作用による皮膚の老化症状や疾患を有効に防止することができる。

【0012】

【実施例】さらに、本発明について実施例により詳細に説明する。本発明の実施例として、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のブドウ糖エステルを配合した乳液（実施例1）、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のN-アセチルグルコサミンエステルを配合した皮膚用クリーム（実施例2）、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のショ糖エステルを配合した乳剤性軟膏（実施例3）の処方を、それぞれ表1、表2、表3に示した。

【0013】表1中、(1)～(5)の油相成分を混合、溶解して均一とし、75℃に加熱する。一方、(8)を(7)に溶解して(6)、(10)、(13)の水相成分とともに75℃に加熱する。次いで、上記の水相成分に油相成分を添加して予備乳化し、これに(9)を加えた後ホモキサーにて均一に乳化する。その後冷却し、(11)を加えてpHを調整し、50℃にて(12)を添加し、均一に混合する。

【表1】

成 分	配合量（重量％）
(1)スクワラン	5.0
(2)白色ワセリン	2.0
(3)ミツロウ	0.5
(4)ソルビタンセスキオレート	0.8
(5)ポリオキシエチレン(20)オレイル エーテル	1.2
(6)プロピレングリコール	5.0
(7)エタノール	5.0
(8)3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の ブドウ糖エステル	1.0
(9)カルボキシビニルポリマー 1.0重量％水溶液	20.0
(10)パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.1
(11)水酸化カリウム	0.1
(12)香料	0.2
(13)精製水	適 量
合 計	100.0

【0014】表2中、(1)～(7)の油相成分を混合、溶解して均一とし、75℃に加熱する。一方、(9)を(8)に溶解して(10)、(12)とともに75℃に加熱する。次いで、上記水相成分に油相成分を添加して予備乳化した後、ホ

モミキサーにて均一に乳化する。その後冷却し、50℃にて(11)を添加、混合する。

【表2】

成 分	配合量 (重量%)
(1) ミツロウ	6.0
(2) セタノール	5.0
(3) 還元ラノリン	8.0
(4) スクワラン	37.5
(5) 脂肪酸グリセリン	4.0
(6) 親油性モノステアリン酸グリセリン	2.0
(7) ポリオキシエチレン(20)ソルビタン モノラウレート	2.0
(8) プロピレングリコール	5.0
(9) 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の N-アセチルグルコサミンエステル	1.5
(10) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.1
(11) 香料	0.2
(12) 精製水	適 量
全 量	100.0

【0015】表3中、(1)～(4)の油相成分を混合、溶解して均一とし、75℃に加熱する。一方、(8)を(7)に溶解して(5)、(6)、(9)とともに75℃に加熱する。次い

で上記水相成分を油相成分に添加して乳化し、冷却する。

【表3】

成 分	配合量 (重量%)
(1) 白色ワセリン	25.0
(2) ステアリルアルコール	25.0
(3) グリセリン	12.0
(4) ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
(5) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.025
(6) パラヒドロキシ安息香酸ブチル	0.025
(7) プロピレングリコール	5.0
(8) 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の シロ糖エステル	1.5
(9) 精製水	適 量
全 量	100.0

【0016】本発明の実施例について、実際に使用試験を行った。この際、各実施例で用いた3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルの替わりに、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸を用いたものを比較例1、2及び3とした。使用試験は、日常戸外で作業する40～60才代のパネラー20名を1群とし、実施例及び比較例をブラインドにて各群に5月～7月の3カ月間使用させ、使用後の皮膚のしわ、きめ、はり、及び肌荒れの改善状況を観察し、評価した。皮膚のしわ、きめ及び肌荒れの改善状

況については写真撮影による外観観察により、皮膚のはりについては皮膚弾性の測定により評価し、しわについては「軽減」、「やや軽減」、「変化なし」、「増加」、きめ及びはりについては「良好」、「やや良好」、「変化なし」、「悪化」又は「低下」、肌荒れについては「改善」、「やや改善」、「変化なし」、「悪化」の各4段階で評価した。結果は、各評価を得たパネラー数にて表4に示した。

【表4】



試料 評価		実施例			比較例		
		1	2	3	1	2	3
し わ	軽減	5	8	7	0	0	0
	やや軽減	13	12	12	2	3	3
	変化なし	2	0	1	7	9	8
	悪化	0	0	0	11	8	9
き め	良好	12	13	10	0	0	0
	やや良好	8	7	10	6	6	5
	変化なし	0	0	0	10	11	12
	悪化	0	0	0	4	3	3
は り	良好	8	11	10	0	0	0
	やや良好	11	9	9	2	2	3
	変化なし	1	0	1	11	12	10
	悪化	0	0	0	7	6	7
肌 荒 れ	改善	12	14	13	0	0	0
	やや改善	8	6	7	3	5	4
	変化なし	0	0	0	15	14	15
	悪化	0	0	0	2	1	1

【0017】表4より明らかなように、各実施例使用群ではしわの増加を認めたパネラーはなく、95～90%のパネラーにおいてしわの軽減を認めた。きめ及びはりについてはいずれも使用開始前より良好となっており、肌荒れの改善も全パネラーにおいて認められた。これに対して比較例使用群では、しわについては2～3例において軽減傾向が認められたのみで、40～55%のパネラーにおいてはしわの増加が認められた。きめ及びはりについても、使用開始前より良好となったパネラーは少なく、きめについては15～20%、はりについては30～35%のパネラーにおいて悪化又は低下したと評価された。肌荒れについても、ほとんどのパネラーにおいて改善が認められなかった。

【0018】本使用試験において各パネラーは、紫外線曝露量の多い5月～7月にほぼ毎日戸外で作業をしており、表4の結果は、本発明の実施例が紫外線曝露により

生じる活性酸素種に起因する皮膚の老化や肌荒れを有効に予防、改善し得ることを示唆するものである。

【0019】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、太陽光により生じる活性酸素種を有効に除去して、これらに起因する皮膚の老化、疾患を良好に防止し得る皮膚外用剤を提供することができた。

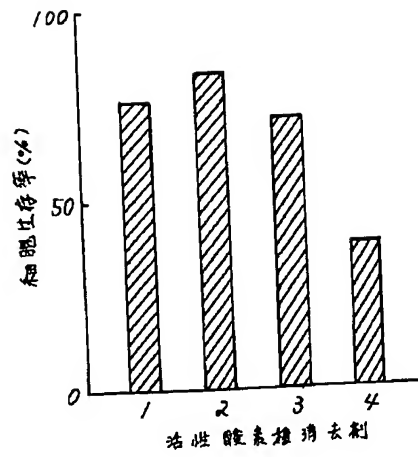
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明で活性酸素種消去剤として用いる3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の糖エステルと、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸の細胞傷害防御作用を示す図である。

【符号の説明】

- 1 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のグリコシド
- 2 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のガラクトシド
- 3 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸のラクトシド
- 4 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸

【図1】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>  
A 6 1 K 31/70

// C 0 7 H 13/08

識別記号  
ADS  
AED

庁内整理番号  
9454-4C

F I

技術表示箇所